



## 저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

의학 석사 학위 논문

뇌경색 환자의 동맥 내 혈관 재개통  
치료 전 정맥 내 혈전용해술의 효능  
및 안전성 비교 연구

Comparative effectiveness and safety  
of preceding intravenous  
thrombolysis in patients receiving  
endovascular therapy

2017년 8월

서울대학교 대학원  
의학과 뇌신경과학 전공  
박홍균

## 초록

**배경.** 폐색된 혈관을 재개통하는 것은 급성 뇌경색 환자의 기능적 회복을 향상시키며 사망률을 낮춘다고 알려져 있지만, 정맥 내 혈전용해술 이후 혈관재개통은 내경동맥폐색의 경우 6%까지, 중대뇌동맥폐색은 30%까 지 이루어진다고 알려져 있어서 여전히 만족스럽지 않은 상태이다. 급성 허혈성 뇌경색에서 동맥 내 혈관재개통치료의 유의한 효과가 차세대 혈전 제거 기구를 사용한 최근의 무작위 임상 연구에서 입증되었다. 하지만, 현재까지 연구들에서는 이 집단에서 정맥 내 혈전용해술 선행의 효과 및 안전성은 거의 평가되지 않았다.

**방법.** 한국의 전향적 다기관 뇌졸중 레지스트리 데이터베이스에서, 발병 후 8시간 이내에 동맥 내 혈관재개통치료를 받고 2008–2013년에 14개의 참여 병원에 입원한 급성 뇌경색 환자들을 찾아냈다. 일차결과 변수는 3개월 시점 수정 Rankin 점수(modified Rankin Scale, mRS)로, 이차 결과 변수는 성공적 재개통(정의: modified treatment incerebral infarction 2b–3), 기능적 독립(mRS 점수 0–2), 3개월 사망률, 입원 중 증상성 출혈성 변환으로 하였다. 정맥 내 혈전용해술 선행의 보정된 오즈비(adjusted odds ratio)를 추정하기 위해 일반화 선형 혼합 모형을 이용한 다변량 로지스틱 회귀 분석을 하였다.

**결과.** 적격기준을 만족하는 639명의 환자 중 남성은 61%, 나이는  $69 \pm 12$  세, 초기 뇌졸중 중증도는 National Institutes of Health Stroke Scale score 15점[interquartile range; 11–19]이었다. 연구에 참여된 환자 중 458명이 정맥 내 혈전용해술을 받았다. 이 환자들은 더 낮은 mRS 점수를 보였다(adjusted odds ratio, 1.38[95% 신뢰구간, 0.98–1.96]). 정맥 내 혈전용해술의 선행은 성공적 재개통(1.96[1.23–3.11])및 3개월 사망의 감소(0.58[0.35–0.97])와 관련이 있었으며, 증상성 출혈성 변환(0.96[0.48–1.93])과는 관련이 없었다.

**결론.** 증상 발현으로부터 8시간 이내에 동맥 내 혈관재개통치료를 받은

급성 뇌경색 환자들에서 정맥 내 혈전용해술 선행은 증상성 출혈성 변환을 증가시키지 않을 뿐만 아니라, 성공적 재개통 및 생존을 향상시키며, 3개월 시점 장애를 완화시킬 수 있을 것이다.

---

주요어 : 정맥 내 혈전용해술의 선행, 동맥 내 혈관재개통치료, 기능적 회복, 급성 뇌경색, 비교효과 연구

## 목 차

초록	1
목차	3
표 및 그림 목록	4
서론 및 배경	6
연구 방법 및 대상	8
결과	13
고찰	28
참고문헌	31
Abstract	35

## 표 및 그림 목록

Figure1. Enrollment of study subjects

Figure2. Distribution of modified Rankin Scale scores at 3 months

Table 1. Baseline characteristics according to the use of preceding intravenous thrombolysis (N=639)

Table 2. Clinical outcomes according to preceding intravenous thrombolysis in patients with endovascular therapy

Table 3. Prognostic impact of preceding intravenous thrombolysis on clinical outcomes

Table 4. 민감도 분석: Prognostic impact of preceding intravenous thrombolysis on clinical outcomes - including time from onset to hospital arrival as covariate

Table 5. 민감도 분석: Prognostic impact of preceding intravenous thrombolysis on clinical outcomes - including variables time from onset to hospital arrival and time from hospital arrival to EVT start, instead of time from onset to EVT start

Table 6. 민감도 분석: Effects of preceding intravenous thrombolysis on clinical outcomes when limiting study subjects to being treated within 6 hours from onset

Table 7. 하위그룹 분석: Effectiveness and safety of 0.9mg/kg of

alteplase therapy compared to 0.6mg/kg of alteplase therapy on clinical outcomes in patients who received endovascular therapy within 8 hours of symptom onset

## 서론 및 배경

폐색된 혈관을 재개통 하는 것은 급성 뇌경색 환자의 기능적 회복을 좋게 하며, 사망률을 낮춘다고 알려져 있다.<sup>1</sup> 하지만, 정맥 내 혈전용해제 투여를 통한 재개통은 내경동맥폐색의 경우 6%까지, 중대뇌동맥폐색은 30%까지 이루어진다고 알려져 있어서 여전히 만족스럽지 않은 상태이다.<sup>2</sup> 그래서 더 나은 재개통을 위해서 동맥 내 혈전용해제의 사용,<sup>3</sup> 기계적 혈전제거술,<sup>4-6</sup> 그리고 이를 복합적으로 사용하는 방법 등 여러 가지 동맥 내 혈관 재개통 치료 전략들이 소개되면서 그 사용이 확대되었다.<sup>7</sup> 또한, 최근 발표된 5개의 무작위 배정 임상연구를 통해서 동맥 내 기계적 혈전제거술이 뇌경색 환자의 기능적 회복에 효과가 있음이 입증되었다.<sup>8-12</sup>

하지만, 해당 연구들에서 정맥 내 혈전용해제의 선행 투여 여부가 균일하지 않았다.<sup>8-12</sup> 정맥 내 혈전용해제의 사용이 성공적인 재개통의 가능성을 더 높임을 통해 기능적 회복을 향상시켰음에도 불구하고,<sup>13</sup> 동맥 내 혈관재개통술 이전에 정맥 내 혈전용해술을 하는 것은 출혈과 관련된 부작용의 발생 및 동맥 내 혈관재개통술의 시작을 지연시킬 수 있는 가능성이 있어서 양날의 검으로 여겨지기도 한다.

정맥 내 혈전용해술과 동맥 내 혈관 재개통 치료를 모두 시행하는 동맥 내 복합적 치료 방법의 측면에서 볼 때, 동맥 내 치료를 받은 환자들에게 정맥 내 혈전용해제 투여를 선행하는 것의 우월성을 알아 본 무작위 대조군 연구는 없었다. 이러한 연구 주제에 대해서는 몇몇 관찰 연구만이 있었는데,<sup>13-17</sup> 아시아인이 거의 포함되지 않았거나,<sup>13-16</sup> 표본의 크기가 작거나,<sup>13, 15, 16</sup> 단일기관에서 연구가 진행되었거나,<sup>13, 16, 17</sup> 동맥 내 치료를 시행함에 있어 1세대 기구만을 사용했거나,<sup>13-16</sup> 교란변수를 보정하지 않는<sup>13, 14, 16</sup> 등의 연구 방법 상의 제한점이 있었다. 따라서, 다양한 종류의 동맥 내 치료를 받은 환자들에게 정맥 내 혈전용해제 선행 투여의 효용성과 안전성에 대한 정보는 부족한 실정이다.

본 연구에서는 여러 기관에서 전향적으로 수집한 뇌졸중 환자 데이터베이스를 이용하여 동맥 내 치료를 받는 뇌경색 환자들에서 정맥 내 혈전



용해제 선행 투여의 효능 및 안전성에 대해 알아보하고자 한다.

## 연구 대상 및 방법

### 연구 대상

본 연구는 대한민국 내 14개 뇌졸중 센터가 참여하는 다기관 참여 관찰적 질병 코호트인 뇌졸중임상연구센터 5세부(Clinical Research Center for Stroke-5<sup>th</sup> division, CRCS-5) 레지스트리 데이터베이스를 통하여 전향적으로 수집한 급성 허혈성 뇌졸중 환자의 의무기록 검토를 통한 후향적 관찰 연구이다.

이 레지스트리 데이터베이스를 이용하여, 2008년 4월부터 2013년 7월까지 급성 뇌경색으로 연구 참여 병원에 입원하여, 증상 발현으로부터 8 시간 내에 동맥 내 혈관재개통치료를 받은 환자를 대상으로 하였다. 일차 결과변수에 대한 정보가 없거나, 동맥 내 혈관재개통술의 영상이 없거나 질이 좋지 않은 경우 및 동맥 내 혈관재개통술을 시작하였으나 폐색되었던 혈관이 자연적으로 재개통된 환자들은 제외하였다.

동맥 내 혈관재개통술은 동맥 내 시술을 하는 과정에서 사용할 수 있는 술기를 모두 포함하였다. 여기에는 혈전용해제의 국소적 투여, 미세카테터를 이용한 기계적 파괴, 기계적 혈전제거기구의사용, 스텐트 설치가 포함되어 있다.<sup>18</sup>

### 피험자에 대한 안전성의 배려 및 연구의 윤리적 확보를 위한 방안

본 연구 수행 과정에 참여하는 모든 연구자는 인간을 대상으로 하는 의학 연구의 윤리적 원칙을 기술한 헬싱키 선언을 준수할 것이다. 본 연구는 기존에 각 병원의 임상시험심사위원회의 승인을 받아 진행 중인 “급성 뇌졸중 치료의 질 관리 시스템 개발 및 정착을 위한 다기관 공동연구 (Development and implementation of quality monitoring system for

stroke care: A nationwide multicenter cooperative study) (B-1007/105-155)”를 위해 이미 수집된 자료에 근거하여 진행되는 후향적, 관찰적 임상 연구로 연구 대상자에게 별도의 추가적인 위해가 가해질 가능성이 없다. 본 연구를 위하여 추가로 수집될 예정인 의무 기록 정보는 혈관재개통 정도 등 연구 수행에 필수적인 정보로 한정될 것이다. 공변량에서 발생한 결측값의 추가 수집은 연구 수행을 위해 불가피한 경우에만 이루어질 것이다. 따라서, 본 연구의 진행을 위해 불필요하게 의무 기록을 열람하거나 자료 수집을 하지는 않을 것이다.

## 자료 수집

CRCS-5 레지스트리 데이터베이스에서 환자의 인구학적 정보(성별, 나이), 뇌졸중의 위험인자 및 과거력(고혈압, 당뇨병, 고지혈증, 심방세동, 일과성 대뇌 허혈 및 뇌졸중의 과거력, 흡연력), 수축기/이완기혈압, 혈액검사 수치(당화혈색소, 공복혈당, 헤모글로빈, 전체콜레스테롤), 뇌졸중 중증도 점수(the National Institute of Health Stroke Scale score, NIHSS score), 발병 전 수정 Rankin 점수(modified Rankin Scale score, mRS), 뇌경색 아형(Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment, TOAST), 정맥 내 혈전용해술 시행 여부, 사용한 tissue plasminogen activator(tPA)의 용량, 동맥 내 혈관재개통술에 사용한 기구 및 약물 종류, 폐색된 혈관의 위치를 수집하였다. 또한, 증상 발현 전 마지막으로 정상이었던 시각, 증상 발현 인지 시각, 병원 도착 시각, 동맥 내 혈관재개통술 시작 시각을 이용하여, 마지막으로 정상이었던 시각부터 병원 방문까지의 소요 시간, 마지막으로 정상이었던 시각부터 동맥 내 혈관재개통치료 시작까지의 소요 시간, 병원 도착으로부터 동맥 내 혈관재개통치료 시작까지의 소요 시간을 계산하였다. 그리고, 모든 환자의 동맥 내 혈관재개통치료 영상을 수집하여, 재개통 정도를 등급화 하였다. 동맥 내 혈관재개통치료 중에 여러 가지 방법을 사용한 경우에는, 최종 혈관재개통을 이루기 위해 사용한 마지막 방법을 최종 치료 방법으로 정의하였다.

## 결과변수 측정

일차 결과 변수는 뇌경색발생 이후 3개월 시점에서 mRS 점수의 분포이며, 이는 퇴원 후 환자의 외래 방문 시 직접 측정하거나, 환자나 보호자와 전화 면담을 통하여 측정하였다. 이차 결과 변수는 성공적 재개통, 증상성출혈성 변환, 퇴원 시 기능적 독립, 3개월 시점 기능적 독립, 3개월 사망률이다. 성공적 재개통은 modified treatment in cerebral ischemia(mTICI) 분류 등급 2b 또는 3으로 정의하였다<sup>19</sup>. mTICI 등급은 임상 경과를 알지 못하는 두 명의 뇌졸중 전문 신경과 의사가 평가하여 결정하였으며, 일치도는 Kappa index 0.900이었다. 두 명의 등급이 차이가 있는 경우에는 상의를 하여 최종적으로 등급을 결정하였다. 증상성 출혈성 변환은 European Cooperative Acute Stroke Study III protocol<sup>20</sup>에 따라 정의하였다. 기능적 독립은 mRS 점수 2점 이하로 정의하였다.

## 통계 분석 방법

본 연구의 통계분석은 기본적으로 현상을 기술하는 것에 그 목적이 있다. 모든 통계분석은 양측검정 95% 신뢰수준에서 관심 변수를 기술할 것이며, 통계적 유의성의결정은 양측검정에 유의수준  $P < 0.05$ 로 평가한다.

귀무가설은 동맥 내 혈관 재개통치료 전 정맥 내 혈전용해제 선행 투여 여부에 따라 3개월 시점 mRS 점수의 분포가 다를 것이라고 가정하였으며, 대립가설은 3개월 시점 mRS 점수의 분포가 다르지 않을 것이라고 가정하였다.

각 변수 별로 결측값의 발생 빈도를 기록하고, 결측값의 발생 빈도가 5%를 초과하는 변수는 분석에서 제외하며, 5%이하인 변수 중 연속형 변수는 정맥 내 혈전용해술 시행 여부에 따른 group median값을 이용하여 simple imputation한다.

단변량 분석은 전체 케이스를 대상으로 하여 변수들의 기본적인 분포를 제시한다. 결측값 발생 여부, 데이터베이스 수정 여부 및 수정 내용을 단변량 분석 표에 기록한다. 변수의 형태에 따라, 연속형 변수는 Student's

t-test (혹은 비모수적 방법인 Mann-Whitney U-test)를 통해서 분포, 평균, 중앙값, 표준편차를 구하고, 범주형 변수는 Pearson's chi-square test (혹은 비모수적 방법인 Fisher's exact test)를 이용해서 수(%)를 구한다. 공복혈당 수치는 앞서 기술한 결측값 처리의 원칙에 따르면 분석에서 제외되어야 하지만, 결과변수에 영향을 미칠 수 있는 중요한 인자 중 하나로 알려져 있기 때문에 의무기록 확인을 하며, 그 이후에도 결측값이 있는 경우에는 group median 값으로 대체한다.

이변량 분석은 동맥 내 혈관재개통치료 전 정맥 내 혈전용해술 선행 여부에 따라, 동맥 내 혈관재개통치료만 받은 그룹, 정맥 내 혈전용해술과 동맥 내 혈관재개통치료를 모두 받은 그룹(정맥 내 혈전용해술 선행군)으로 나누어서, 일차 및 이차 결과변수에 영향을 미칠 것으로 예상되는 변수들을 비교한다. 연속변수의 경우 Student's t-test나 Mann-Whitney U-test를, 범주형 변수의 경우 Pearson's chi-square test나 Fisher's exact test를 필요에 따라 사용할 것 이다.

다변수 분석은 일차 결과변수에 대해서 다변수 ordinal 로지스틱 회귀 모델을 만들어서 mRS점수 한 단계 호전에 대한 오즈비와 95% 신뢰구간을 추정한다. 매우 심한 장애는 오히려 사망보다 좋다고 생각되지 않는 경우도 있기 때문에, mRS 점수 5와 6은 한 레벨로 만들어서, 총 6단계(0, 1, 2, 3, 4, 5&6)로 사용하였다. 이차 결과 변수에 대해 다변수 이분형 로지스틱 회귀 모델을 이용하여 보정된 오즈비와 95% 신뢰구간을 구하였다. 병원 간 치료 방침 차이를 보정하기 위해 모든 회귀분석에서 일반화 선형 복합 모델을 사용하였다. 또한, 보정 변수들은 다음과 같은 두 가지 세트를 만들어서 사용하였다. 모델1에는 양 구간 비교에서 P-value<0.2의 차이를 갖는 변수들을 포함하였고, 모델2에서는 모델1에 포함된 모든 변수와, 나이, 뇌졸중 중증도, 폐색된 혈관 부위, 사용된 EVT 방법 등 결과 변수들과 관련이 있을 가능성이 있다고 알려져 있는 변수들을 선택하여 포함하였다. 증상성 출혈성 변환을 결과 변수로 하는 분석에서는 공복혈당도 모델2에 포함하였다. 시간 변수들 간에는 다중공선성이 있을 가능성이 높기 때문에, 주 분석에서는 증상 발현으로부터 동맥 내 혈관재개통치료 시작까지 소요된 시

간만을 공변량으로 포함하였다.

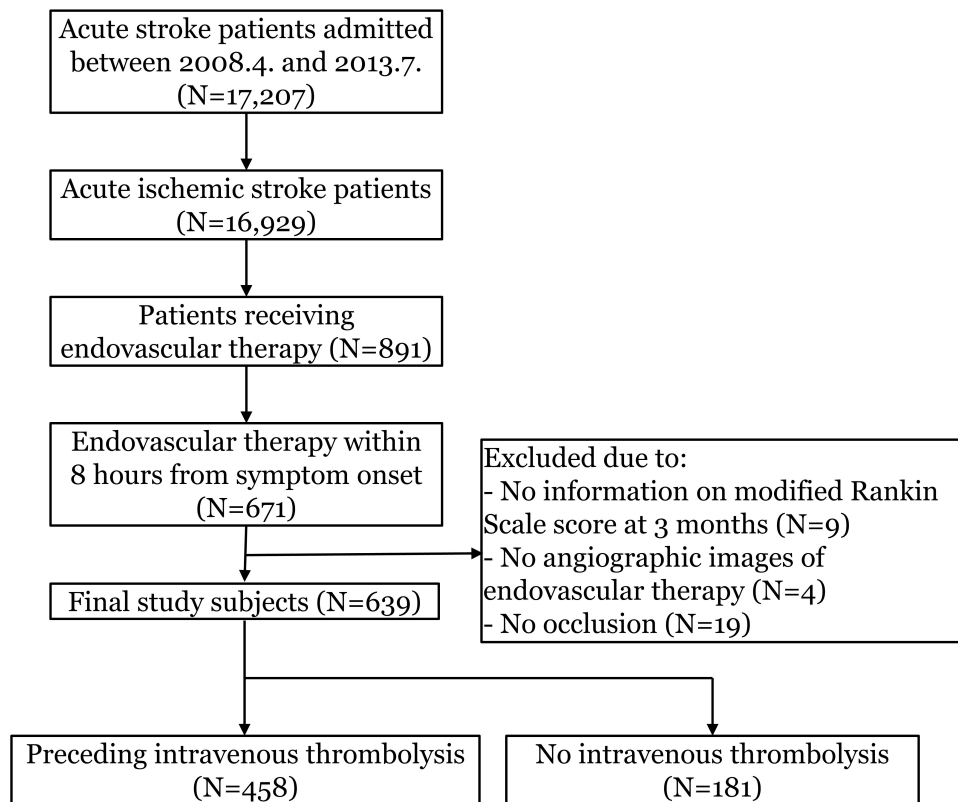
민감도 분석은 다변수 분석에서 시간과 관련된 공변량을 다르게 하여 민감도 분석을 추가로 하였다. 증상 발현으로부터 동맥 내 혈관재개통치료 시작까지 소요된 시간에 증상 발현으로부터 병원 도착까지의 시간을 포함하였고(Table 4), 증상 발현으로부터 동맥 내 혈관재개통치료 시작까지 소요된 시간 대신, 증상 발현으로부터 병원 도착까지의 시간과 병원도착으로부터 동맥 내 혈관재개통치료 시작까지 소요된 시간을 각각 포함하여 분석을 하였다(Table 5). 증상 발현으로부터 6시간 이내에 동맥 내 혈관재개통치료를 시작 한 환자들을 대상으로 추가적인 민감도 분석을 하였다(Table 6). 마지막으로, 정맥 내 혈전용해술을 받은 그룹에서 tPA 용량에 따른 효과 및 안전성을 알아보기 위한 하위그룹 분석을 하였다(Table 7). 통계분석은 SAS 9.3 (SAS Institute, Cary, NC)을 이용하였다.

## 결과

### 연구 대상 환자의 특성

2008년 4월부터 2013년 7월까지 CRCS-5 레지스트리 데이터베이스에 등록된 17,207명의 급성 뇌졸중 환자 중, 증상 발현으로부터 8시간 이내에 동맥 내 혈관재개통치료를 받은 671명의 환자를 확인하였다. 이 중 3개월 시점 mRS 점수가 없는 환자 9명, 동맥 내 혈관재개통치료술의 영상이 없는 환자 4명, 동맥 내 혈관재개통치료를 시작하였지만 기존에 폐색되어 있던 혈관이 재개통된 환자 19명이 제외되어서 최종적으로 639명의 환자가 적격기준을 만족하였다(Figure 1).

Figure 1. Enrollment of study subjects





최종적으로 분석이 진행된 639명의 환자의 나이는 평균±표준편차 69±12세였고, 57% (n=363)가 남자였다. 458명(72%)이 동맥 내 혈관재개통치료 전에 정맥 내 혈전용해술을 받았다. 정맥 내 혈전용해술 선행군(Preceding IVT)은 동맥 내 혈관재개통치료만 받은 환자군(No IVT group)에 비해 뇌졸중 또는 일과성 뇌허혈의 과거력, 뇌졸중 발생 전 항응고제 복용력이 적었고, 증상 발현으로부터 응급실 도착 및 동맥 내 혈관재개통치료 시작까지 소요시간이 더 짧았다. 응급실 방문 시 첫 뇌졸중 중증도(NIHSS 점수)나 폐색된 혈관의 위치, 동맥 내 혈관재개통치료 방법은 양군 간 차이가 없었다(Table 1).

Table 1. Baseline characteristics according to the use of preceding intravenous thrombolysis (N=639)

Variables	No IVT group (N=181, 28%)	Preceding IVT group (N=458, 72%)	P-value
Demographic information			
Age	69±12	68±12	0.90
Male sex	103 (57%)	260 (57%)	0.98
Pre-stroke mRS score 0	150 (83%)	393 (86%)	0.35
Vascular risk factors			
History of stroke or TIA	46 (25%)	85 (19%)	0.053
Hypertension	116 (64%)	302 (66%)	0.66
Diabetes	50 (28%)	118 (26%)	0.63
Hyperlipidemia	46 (25%)	121 (26%)	0.79
Habitual smoking	64 (35%)	167 (37%)	0.79
Atrial fibrillation	92 (51%)	246 (54%)	0.51
Prestroke antiplatelets	55 (30%)	152 (33%)	0.50
Prestroke anticoagulants	26 (14%)	41 (9%)	0.04
Laboratory information			
Systolic blood pressure, mmHg	143±26	142±26	0.96
Diastolic blood pressure, mmHg	83±16	83±18	0.68
Platelet counts, ×10 <sup>3</sup>	209±73	211±67	0.70
Initial random glucose, mg/dL	140±54	135±46	0.35
Total cholesterol, mg/dL	163±38	166±40	0.37
Stroke information			
Interval from onset to hospital arrival, min	188±106	97±72	<0.01
Interval from onset to EVT start, min	296±101	215±95	<0.01
Interval from hospital arrival to EVT start, min	108±52	117±46	0.04
Endovascular procedure time, min	90±54	89±57	0.95
NIHSS at initial presentation	15 [10-18.5]	15 [11-19]	0.22
Stroke subtype			0.63
Large artery atherosclerosis	45 (25%)	96 (21%)	

Small vessel occlusion	0 (0%)	0 (0%)	
Cardioembolism	101 (56%)	258 (56%)	
Other determined etiology	2 (1%)	8 (2%)	
Undetermined etiology	33 (18%)	96 (21%)	
Location of occluded artery			0.42
Internal carotid artery	71 (39%)	183 (40%)	
Middle cerebral artery	84 (46%)	226 (49%)	
Basilar/vertebral artery and others	26 (14%)	49 (11%)	
Dose of IVT			
0.6 mg/kg		261 (57%)	
0.9 mg/kg		197 (43%)	
EVT methods			0.80
Chemical thrombolytics	35 (19%)	99 (22%)	
Mechanical disruption	44 (24%)	109 (24%)	
Balloon angioplasty	9 (5%)	21 (5%)	
Stenting with balloon angioplasty	18 (10%)	31 (7%)	
Penumbra system	16 (9%)	39 (9%)	
Solitaire stent-retriever	59 (33%)	159 (35%)	

---

mRS; modified Rankin Scale, TIA; Transient ischemic attack, EVT; Endovascular therapy, NIHSS; National Institute of Health Stroke Scale, IVT; intravenous thrombolysis, mTICI; modified Treatment In Cerebral Ischemia

## 양 그룹 간 비교

동맥 내 혈관재개통치료만 받은 환자군과 비교했을 때, 정맥 내 혈전용해제 선행 투여군에서 성공적 재개통률이 더 높았으며(65% vs. 73%,  $p=0.04$ ), 3개월 사망률은 더 낮았다(24% vs. 15%,  $p=0.01$ ). 양 군 모두 10%정도의 환자들에서 증상성 출혈성 변화가 발생하였다. 그 외, 퇴원 시점과 3개월 시점의 기능적 독립의 분율은 양 군 간 차이는 없었다(Table 2).

Table 2. Clinical outcomes according to preceding intravenous thrombolysis in patients with endovascular therapy

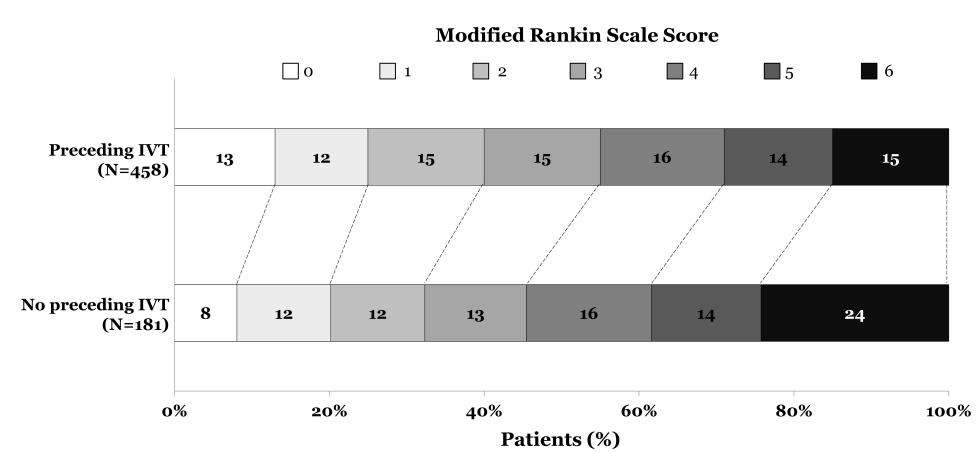
	No IVT	Preceding IVT	P value
Functional independence at 3 months	58 (32%)	180 (39%)	0.09
Successful recanalization (mTICI 2b or 3)	118 (65%)	336 (73%)	0.04
Functional independence at discharge	46 (25%)	151 (33%)	0.06
Symptomatic hemorrhagic transformation	19 (11%)	46 (10%)	0.86
Mortality at 3 months	44 (24%)	68 (15%)	0.01

Functional independence indicates the mRSscore 0-2, mTICI; modified Treatment In Cerebral Ischemia

## 다변수 분석

결과 변수에 영향을 줄 가능성이 있는 공변량들을 보정하여 시행한 다변수 분석에서, 정맥 내 혈전용해술 선행군의 mRS 점수 분포가 더 좋은 경향을 보였다(Figure 2, Table 3). 동맥 내 혈관재개통치료 전에 정맥 내 혈전용해술을 하는 것이 성공적 재개통의 가능성을 1.8배 더 높였으며, 증상성 출혈성 변환과는 관련이 없었다. 또한, 3개월 시점의 사망 위험도 통계적으로 유의하게 감소시켰다. 또 다른 결과 변수인 퇴원 시점 기능적 독립과 3개월 시점 기능적 독립 모두 정맥 내 혈전용해술 선행군에서 더 좋은 경향을 보였으나, 혼란변수들을 보정한 이후에는 그 효과가 통계적으로 유의하지 않았다.

Figure 2. Distribution of modified Rankin Scale scores at 3 months



IVT; Intravenous thrombolysis

Table 3. Prognostic impact of preceding intravenous thrombolysis on clinical outcomes

Outcome	Unadjusted OR	P-value	Adjusted OR	P-value	Adjusted OR	P-value
	[95% CI]		[95% CI]		[95% CI]	
Primary outcome: mRS score at 3 months – ordinal scale	1.55 [1.14–2.11]	<0.01	1.40 [1.00–1.97]	0.052	1.38 [0.98–1.96]	0.07
Secondary outcomes						
Functional independence at 3 months	1.39 [0.96–2.00]	0.08	1.27 [0.85–1.91]	0.25	1.27 [0.82–1.99]	0.29
Successful recanalization (mTICI 2b or 3)	1.82 [1.22–2.73]	<0.01	1.84 [1.18–2.88]	<0.01	1.96 [1.23–3.11]	<0.01
Functional independence at discharge	1.53 [1.03–2.27]	0.04	1.34 [0.87–2.07]	0.19	1.37 [0.86–2.19]	0.19
Symptomatic hemorrhagic transformation	0.79 [0.44–1.42]	0.42	0.78 [0.41–1.51]	0.46	0.87 [0.44–1.74] <sup>†</sup>	0.70 <sup>†</sup>
Mortality at 3 months	0.51 [0.33–0.79]	<0.01	0.59 [0.36–0.95]	0.03	0.58 [0.35–0.97]	0.04

mRS, modified Rankin Scale; functional independence, mRS score 0–2; mTICI, modified Treatment In Cerebral Ischemia; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale; OR, odds ratio; CI, confidence interval.

The ORs were analyzed via univariate or multiple logistic regression models using generalized linear mixed models to account for the center effect (using a random intercept model).

<sup>†</sup>Adjusted for all variables in Model 2 plus initial random glucose level



## 민감도 분석

시간 변수를 다르게 포함하여 시행한 민감도 분석에서 정맥 내 혈전용해술의 선행은 mRS 점수, 성공적 재개통, 3개월 생존을 향상시켰다 (Table 4, Table 5). 증상 발현으로부터 6시간 이내에 동맥 내 혈관재개통 치료를 시작 한 환자들을 대상으로 한 민감도 분석에서 다른 결과 변수들은 통계적 유의성이 감소하였으나 방향성은 유지되었으며, 여전히 정맥 내 혈전용해술의 선행은 성공적 재개통을 증가시킴을 확인할 수 있었다(Table 6). 마지막으로, 정맥 내 혈전용해술을 받은 그룹을 대상으로 한 하위그룹 분석에서 저용량 tPA 치료는 표준용량 tPA 치료와 비교하여 효능 및 안전성이 통계적으로 의미있는 차이를 보이지는 않았다(Table 7).

Table 4. Sensitivity analysis: Prognostic impact of preceding intravenous thrombolysis on clinical outcomes – adding time from onset to hospital arrival as covariate

Outcome	Unadjusted OR	P-value	Adjusted OR	P-value	Adjusted OR	P-value
	[95% CI]		[95% CI]		[95% CI]	
Primary outcome: mRS score at 3 months – ordinal scale	1.55 [1.14–2.11]	<0.01	1.47 [1.04–2.09]	0.03	1.53 [1.07–2.20]	0.02
Secondary outcomes						
Functional independence at 3 months	1.39 [0.96–2.00]	0.08	1.43 [0.94–2.16]	0.10	1.55 [0.98–2.45]	0.06
Successful recanalization (mTICI 2b or 3)	1.82 [1.22–2.73]	<0.01	1.94 [1.23–3.04]	<0.01	2.04 [1.28–3.27]	<0.01
Functional independence at discharge	1.53 [1.03–2.27]	0.04	1.38 [0.89–2.15]	0.15	1.50 [0.93–2.42]	0.09
Symptomatic hemorrhagic transformation	0.79 [0.44–1.42]	0.42	0.82 [0.42–1.59]	0.55	0.90 [0.45–1.83]†	0.77†
Mortality at 3 months	0.51 [0.33–0.79]	<0.01	0.60 [0.37–0.98]	0.04	0.56 [0.33–0.96]	0.03

Covariates of Model 1: previous history of TIA or stroke, pre-stroke use of anticoagulant, time from onset to EVT start, and time from onset to hospital arrival

Covariates of Model 2: all variables from model 1 + age, initial stroke severity, location of occluded artery, and final method of EVT

† Adjusted for all variables in Model 2 plus initial random glucose level

Table 5. Sensitivity analysis: Prognostic impact of preceding intravenous thrombolysis on clinical outcomes – including variables time from onset to hospital arrival and time from hospital arrival to EVT start, instead of time from onset to EVT start

Outcome	Unadjusted OR	P-value	Adjusted OR	P-value	Adjusted OR	P-value
	[95% CI]		[95% CI] Model 1		[95% CI] Model 2	
Primary outcome: mRS score at 3 months – ordinal scale	1.55 [1.14–2.11]	<0.01	1.47 [1.04–2.09]	0.03	1.53 [1.07–2.20]	0.02
Secondary outcomes						
Functional independence at 3 months	1.39 [0.96–2.00]	0.08	1.43 [0.94–2.16]	0.10	1.55 [0.98–2.45]	0.06
Successful recanalization (mTICI 2b or 3)	1.82 [1.22–2.73]	<0.01	1.94 [1.23–3.04]	<0.01	2.04 [1.28–3.27]	<0.01
Functional independence at discharge	1.53 [1.03–2.27]	0.04	1.38 [0.89–2.15]	0.15	1.50 [0.93–2.42]	0.09
Symptomatic hemorrhagic transformation	0.79 [0.44–1.42]	0.42	0.82 [0.42–1.59]	0.55	0.90 [0.45–1.83]†	0.78†
Mortality at 3 months	0.51 [0.33–0.79]	<0.01	0.60 [0.37–0.98]	0.04	0.57 [0.33–0.96]	0.03

Covariates of Model 1: previous history of TIA or stroke, pre-stroke use of anticoagulant, time from onset to hospital arrival, and time from hospital arrival to EVT start

Covariates of Model 2: all variables from model 1 + age, initial stroke severity, location of occluded artery, and final method of EVT

† Adjusted for all variables in Model 2 plus initial random glucose level

Table 6. Sensitivity Analysis: Effects of preceding intravenous thrombolysis on clinical outcomes when limiting study subjects to being treated within 6 hours from onset

Outcome	Unadjusted OR	P-value	Adjusted OR	P-value	Adjusted OR	P-value
	[95% CI]		[95% CI]		[95% CI]	
			Model 1		Model 2	
Primary outcome: mRS score at 3 months – ordinal scale	1.58 [1.10–2.28]	0.01	1.48 [1.01–2.16]	0.04	1.29 [0.87–1.91]	0.21
Secondary outcomes						
Functional independence at 3 months	1.42 [0.92–2.18]	0.11	1.33 [0.85–2.08]	0.21	1.25 [0.76–2.03]	0.38
Successful recanalization (mTICI 2b or 3)	1.96 [1.23–3.10]	<0.01	2.15 [1.32–3.48]	<0.01	2.13 [1.28–3.52]	<0.01
Functional independence at discharge	1.44 [0.91–2.27]	0.12	1.36 [0.85–2.19]	0.20	1.30 [0.79–2.15]	0.31
Symptomatic hemorrhagic transformation	0.61 [0.33–1.15]	0.13	0.64 [0.33–1.24]	0.18	0.73 [0.36–1.48]†	0.38†
Mortality at 3 months	0.50 [0.30–0.84]	0.01	0.55 [0.32–0.92]	0.02	0.58 [0.33–1.02]	0.06

Covariates of Model 1: previous history of TIA or stroke, pre-stroke use of anticoagulant, time from onset to hospital arrival, and time from hospital arrival to EVT start

Covariates of Model 2: all variables from model 1 + age, initial stroke severity, location of occluded artery, and final method of EVT

†Adjusted for all variables in Model 2 plus initial random glucose level

Table 7. Subgroup analysis: Effectiveness and safety of 0.9mg/kg of alteplase therapy compared to 0.6mg/kg of alteplase therapy on clinical outcomes in patients who received endovascular therapy within 8 hours of symptom onset

0.9mg/kg	Unadjusted OR [95% CI]	P-value	Adjusted OR [95% CI]	P-value	Adjusted OR [95% CI]	P-value
Outcome			Model 1		Model 2	
Primary outcome: mRS score at 3 months – ordinal scale	1.06 [0.74–1.52]	0.75	1.09 [0.75–1.59]	0.66	0.78 [0.54–1.13]	0.19
Secondary outcomes						
Functional independence at 3 months	0.84 [0.52–1.36]	0.48	0.86 [0.55–1.35]	0.52	0.64 [0.41–1.01]	0.05
Successful recanalization (mTICI 2b or 3)	0.97 [0.52–1.79]	0.91	0.98 [0.53–1.82]	0.95	1.14 [0.58–2.22]	0.70
Functional independence at discharge	0.95 [0.59–1.51]	0.81	0.96 [0.61–1.54]	0.88	0.79 [0.46–1.33]	0.37
Symptomatic hemorrhagic transformation	2.07 [0.78–5.51]	0.14	2.08 [0.78–5.54]	0.14	2.09 [0.74–5.91]†	0.17†
Mortality at 3 months	1.08 [0.57–2.05]	0.80	1.08 [0.56–2.10]	0.82	1.34 [0.68–2.63]	0.39

Covariates of Model 1: previous history of TIA or stroke, pre-stroke use of anticoagulant, time from onset to hospital arrival, and time from hospital arrival to EVT start

Covariates of Model 2: all variables from model 1 + age, initial stroke severity, location of occluded artery, and final method of EVT

†Adjusted for all variables in Model 2 plus initial random glucose level

## 고찰

전향적 전국적 다기관 레지스트리 데이터베이스를 이용한 후향적 관찰 연구를 통해서, 우리는 동맥 내 혈관재개통치료 전 정맥 내 혈전용해술을 하는 것이 3개월 생존율 및 폐색 혈관의 재개통을 유의하게 증가시킬 수 있었다. 정맥 내 혈전용해제의 선행 투여는 증상성 출혈성 변환을 증가시키지 않으면서 기능적 회복을 돕는 경향을 보였다.

정맥 내 혈전용해제 선행 투여의 효과와 관련하여, 이는 성공적 재개통률을 유의하게 증가시켰고, 3개월 시점 기능적 회복이 개선되는 경향을 보여주었다. 성공적 재개통의 잠재적 결정 요인이라고 할 수 있는 증상 발현으로부터 치료까지의 소요 시간, 뇌졸중 중증도, 동맥 내 혈관재개통치료 방법, 혈관질환위험 인자 등은 두 그룹 간에 균등하게 분포되었거나, 다변수 분석에서 공변량으로 포함되었다. 이러한 결과는 첫째로는 재관류치료의 조기 시작, 둘째로는 동맥 내 혈관재개통치료를 하는 중 재개통을 촉진함으로써 이와 같은 결과를 낳았을 수 있다.<sup>13</sup> 정맥 내 혈전용해술의 효과는 조기 투여가 이루어질 때 최대화 될 수 있으며,<sup>20</sup> 투여된 혈전용해제가 혈전의 응고 상태를 변화시켜서 혈전의 양을 감소시킬 수도 있다. 따라서, 정맥 내 혈전용해술의 잘 알려진 장점들과 동맥 내 혈관재개통치료를 높은 재개통률을 동시에 이용하면 대혈관폐색으로 인해 발생한 뇌경색 환자의 기능적 회복을 향상시킬 수 있을 것이다.<sup>1, 4, 21</sup>

안전성에 대해 알아보면, 정맥 내 혈전용해제 선행 투여는 3개월 사망률을 감소시켰으며, 출혈성 변화와 관련된 신경학적 악화는 없었다. 정맥 내 혈전용해제 선행 투여군의 10%에서 증상성 출혈성 변환이 발생한 것은 이전 임상시험의 사후분석에서의 10.4%와 유사하다.<sup>14</sup> 출혈성 부작용의 위험 및 그에 따른 좋지 않은 기능적 회복에 대한 우려로 인해, 몇몇 동아시아 국가에서는 저용량 tPA가 사용되어 왔다.<sup>22, 23</sup> 본 연구의 정맥 내 혈전용해제 선행 투여군에서 50% 이상의 환자들이 저용량 tPA를 받은 것이 증상성 출혈성 변환을 낮췄을 수 있겠다. 15%의 3개월 사망률을 보인 것은 과거 연구들의 결과들과 유사하다.<sup>8-12</sup>

재관류치료 조기 시작 및 미세 혈관 구조물에 대한 더 나은 접근성을 포함한 정맥 내 혈전용해술의 이점에도 불구하고, 최근 발표된 matched-pairs 분석 연구<sup>17</sup>에서는 정맥 내 혈전용해술의 선행이 혈전 제거 스텐트로 동맥 내 혈관재개통치료를 받은 환자의 임상 결과를 향상시키지는 못했다. 1세대 혈전 제거 기구를 사용한 환자와 비교하여, 혈전 제거 스텐트로 치료받은 환자에서 정맥 내 혈전용해술 선행의 효과가 감소할 수 있겠다. 혈전 제거 스텐트가 널리 보급된 새로운 시대에 이를 이용하여 동맥 내 혈관재개통치료를 받는 환자에서 정맥 내 혈전용해술 선행의 효과를 확인하는 무작위 배정 임상 연구만이 이 차이에 대한 해답을 제시해줄 것이다.

본 연구는 몇 가지 제한점이 있다. 첫째, 성향 점수 분석이나 매칭 분석을 이용하기에는 표본 수가 다소 적었다. 하지만, 동맥 내 혈관재개통치료를 받는 환자에서 정맥 내 혈전용해술 선행의 효과와 안전성에 대한 정보가 현재까지는 불충분하며, 윤리적문제로 인해 무작위 배정 임상 연구에서는 정맥 내 혈전용해술 선행의 효과를 비교하지 못할 가능성이 높다. 따라서, 이 문제를 명확하게 하기 위해서는 큰 표본 수를 갖는 관찰적 연구가 필요한데, 현재까지는 본 연구의 표본 수가 가장 큰 연구이기 때문에 장점으로 작용할 수 있겠다. 둘째, 본 연구에서 사용한 동맥 내 혈전용해제 투여, 기계적 파괴 및 스텐트 삽입술은 과거 연구에서 임상 결과에 긍정적인 효과를 보지 못했던 치료 방법이다. 하지만, 이러한 방법들은 뇌내 혈관 협착에서 재협착 및 혈류부족을 막기 위해 사용되었던 방법들로,<sup>24</sup> 특수한 상황에 처해있는 뇌경색 환자들에게는 필요한 방법일 수 있다. 셋째, 이변량 분석에서  $p < 0.2$ 인 변수들 및 임상적으로 의미가 있는 변수들을 다변수 분석에 포함하기는 했지만, 뇌졸중 환자를 진료하는 의사들이 정맥 내 혈전용해술 시행을 결정할 때에 영향을 미칠 수 있는 측정되지 않은 교란변수들, 예를 들면 전반적 의학적 상태가 좋지 않거나, 다른 질병들을 갖고 있는 환자들, 또는 뇌경색이 발생한 장소로부터 병원까지의 거리 등은 본 연구에서는 얻을 수 없었다. 넷째, 본 연구에서는 정맥 내 혈전용해술 이후에 혈관이 재개통된 환자들은 제외하고 여전히 폐색되어 있는 환자들을 포함시켰기 때문에, 정맥 내 혈전용해술 선행의 효과가 저평가되었을 가능성이 있다. 다

첫째, 증상 발현으로부터 동맥 내 혈관재개통치료 시작까지의 소요시간이 다변량 분석에서 공변량으로 보정하기는 했지만, 정맥 내 혈전용해술 선행군에서 재관류치료를 일찍 시작한 것이 더 나은 임상 결과를 이끌었을 가능성을 무시할 수는 없을 것이다.

본 연구 결과, 큰 뇌내 혈관 폐색에 의한 뇌경색이 발생한 후 8시간 내에 동맥 내 혈관재개통치료를 받은 환자에서, 정맥 내 혈전용해술 선행이 폐색된 혈관의 성공적 재개통 및 3개월 생존을 향상시키며, 증상성 출혈성 변환의 위험은 증가시키지 않음을 확인할 수 있었다. 3개월 사망의 유의한 감소와 더불어, 비록 통계적으로 유의하지는 않지만 mRS 점수 분포가 정맥 내 혈전용해술 선행군에서 더 좋은 경향을 보이는 것은, 아마도 동맥 내 혈관재개통치료를 받은 환자들에서 정맥 내 혈전용해술 선행이 환자의 예후 개선에 유익한 효과를 나타내는 것이라고 할 수 있겠다.



## 참고문헌

1. Rha JH, Saver JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: A meta-analysis. *Stroke*. 2007;38:967-973
2. Saqqur M, Uchino K, Demchuk AM, Molina CA, Garami Z, Calleja S, et al. Site of arterial occlusion identified by transcranial doppler predicts the response to intravenous thrombolysis for stroke. *Stroke*. 2007;38:948-954
3. Lewandowski CA, Frankel M, Tomsick TA, Broderick J, Frey J, Clark W, et al. Combined intravenous and intra-arterial r-tPA versus intra-arterial therapy of acute ischemic stroke: Emergency management of stroke (EMS) bridging trial. *Stroke*. 1999;30:2598-2605
4. Smith WS, Sung G, Saver J, Budzik R, Duckwiler G, Liebeskind DS, et al. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: Final results of the multi MERCI trial. *Stroke*. 2008;39:1205-1212
5. Penumbra Pivotal Stroke Trial I. The penumbra pivotal stroke trial: Safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. *Stroke*. 2009;40:2761-2768
6. Saver JL, Jahan R, Levy EI, Jovin TG, Baxter B, Nogueira RG, et al. Solitaire flow restoration device versus the merci retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): A randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;380:1241-1249
7. Meyers PM, Schumacher HC, Connolly ES, Jr., Heyer EJ, Gray WA, Higashida RT. Current status of endovascular stroke treatment. *Circulation*. 2011;123:2591-2601
8. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A randomized trial of intraarterial

- treatment for acute ischemic stroke. *N Eng J Med*. 2015;372:11–20
9. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion–imaging selection. *N Eng J Med*. 2015;372:1009–1018
  10. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Eng J Med*. 2015;372:1019–1030
  11. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Eng J Med*. 2015;372:2296–2306
  12. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, et al. Stent–retriever thrombectomy after intravenous t–PA vs. t–PA alone in stroke. *N Eng J Med*. 2015;372:2285–2295
  13. Pfefferkorn T, Holtmannspotter M, Patzig M, Bruckmann H, Ottomeyer C, Opherk C, et al. Preceding intravenous thrombolysis facilitates endovascular mechanical recanalization in large intracranial artery occlusion. *Int J Stroke*. 2012;7:14–18
  14. Shi ZS, Loh Y, Walker G, Duckwiler GR, Merci, Multi MI. Endovascular thrombectomy for acute ischemic stroke in failed intravenous tissue plasminogen activator versus non–intravenous tissue plasminogen activator patients: Revascularization and outcomes stratified by the site of arterial occlusions. *Stroke*. 2010;41:1185–1192
  15. Bhatia R, Shobha N, Menon BK, Bal SP, Kochar P, Palumbo V, et al. Combined full–dose iv and endovascular thrombolysis in acute ischaemic stroke. *Int J Stroke*. 2014;9:974–979
  16. Kass–Hout T, Kass–Hout O, Mokin M, Thesier DM, Yashar P, Orion D, et al. Is bridging with intravenous thrombolysis of any benefit in endovascular therapy for acute ischemic stroke? *World*

*Neurosurg.* 2014;82:e453–458

17. Broeg–Morvay A, Mordasini P, Bernasconi C, Buhlmann M, Pult F, Arnold M, et al. Direct mechanical intervention versus combined intravenous and mechanical intervention in large artery anterior circulation stroke: A matched–pairs analysis. *Stroke*. 2016;47:1037–1044
18. Noser EA, Shaltoni HM, Hall CE, Alexandrov AV, Garami Z, Cacayorin ED, et al. Aggressive mechanical clot disruption: A safe adjunct to thrombolytic therapy in acute stroke? *Stroke*. 2005;36:292–296
19. Zaidat OO, Yoo AJ, Khatri P, Tomsick TA, von Kummer R, Saver JL, et al. Recommendations on angiographic revascularization grading standards for acute ischemic stroke: A consensus statement. *Stroke*. 2013;44:2650–2663
20. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Eng J Med*. 2008;359:1317–1329
21. Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S. Recombinant tissue–type plasminogen activator (alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The atlantis study: A randomized controlled trial. Alteplase thrombolysis for acute noninterventional therapy in ischemic stroke. *JAMA*. 1999;282:2019–2026
22. Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K, Nakagawara J, Hashi K, Saito I, et al. Alteplase at 0.6mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset: Japan alteplase clinical trial (J–ACT). *Stroke*. 2006;37:1810–1815
23. Chao AC, Hsu HY, Chung CP, Liu CH, Chen CH, Teng MM, et al. Outcomes of thrombolytic therapy for acute ischemic stroke in chinese patients: The Taiwan thrombolytic therapy for acute ischemic stroke (TTT–AIS) study. *Stroke*.

2010;41:885–890

24. Lee JS, Hong JM, Lee KS, Suh HI, Choi JW, Kim SY. Primary stent retrieval for acute intracranial large artery occlusion due to atherosclerotic disease. *J Stroke*. 2016;18:96–101

## Abstract

**Background:** The beneficial effects of endovascular therapy (EVT) in acute ischemic stroke have been demonstrated in recent clinical trials using new-generation thrombectomy devices. However, the comparative effectiveness and safety of preceding intravenous thrombolysis (IVT) in this population has rarely been evaluated.

**Methods:** From a prospective multicenter stroke registry database in Korea, we identified patients with acute ischemic stroke who were treated with EVT within 8 hours of onset and admitted to 14 participating centers during 2008–2013. The primary outcome was a modified Rankin Scale (mRS) score at 3 months. Major secondary outcomes were successful recanalization defined as a modified Treatment in Cerebral Infarction score of 2b–3, functional independence (mRS score 0–2), mortality at 3 months, and symptomatic hemorrhagic transformation (SHT) during hospitalization. Multivariable logistic regression analyses using generalized linear mixed models were performed to estimate the adjusted odds ratios (ORs) of preceding IVT.

**Results:** Of the 639 patients (male, 61%; age  $69 \pm 12$  years; National Institutes of Health Stroke Scale score of 15 [11–19]) who met the eligibility criteria, 458 received preceding IVT. These patients showed lower mRS scores (adjusted common OR, 1.38 [95% confidence interval, 0.98–1.96]). Preceding IVT was associated with successful recanalization (1.96 [1.23–3.11]) and reduced 3-month mortality (0.58 [0.35–0.97]), but not with SHT (0.96 [0.48–1.93]).

**Conclusion:** In patients treated with EVT within 8 hours of acute ischemic stroke onset, preceding IVT may enhance survival and successful recanalization without additional risk of SHT, and, mitigate disability at 3 months.

---

Keywords: Preceding intravenous thrombolysis, endovascular therapy, functional outcome, acute ischemic stroke, comparative effectiveness research

Student number: 2012-23638

